

УДК 604:615.3:577

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.12>

## ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ З БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЯК СПОСІБ РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМ ПОЛІПРАГМАЗІЇ В ГЕРІАТРИЇ

**Михалець Андрій Романович,**

студент кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну

ORCID: 0009-0002-9642-7457

**Лижнюк Вікторія Віталіївна,**

аспірантка кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну

ORCID: 0009-0000-0976-0311

**Лісовий Вадим Миколайович,**

асистент кафедри промислової фармації,

аспірант кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження

Київського національного університету технологій та дизайну

ORCID: 0000-0002-8038-0650

**Бессарабов Володимир Іванович,**

доктор технічних наук, професор,

професор кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну

ORCID: 0000-0003-0637-1729

Статтю присвячено аналізу сучасних літературних даних щодо фармакологічних властивостей флавоноїдів та екстрактів з біотехнологічної рослинної сировини з високим вмістом поліфенольних сполук, а також перспектив їх застосування в лікуванні вікових захворювань. Однією з ключових проблем, які виникають при лікуванні пацієнтів геріатричного профілю, є поліпрагмазія, тобто одночасне застосування кількох лікарських засобів, що підвищує ризики побічних ефектів і знижує ефективність лікування. Розглянуто декілька основних біомаркерів передчасного старіння, як-от оксидативний стрес та хронічне запалення. Показано значення біомаркерів старіння, таких як укорочення теломерів, макромолекулярні пошкодження та дволанцюгові розриви ДНК, які можуть бути цільовими мішенями для нових терапевтичних стратегій. Проведено оцінку можливостей використання новітніх фармацевтичних композицій на основі поширених в Україні рослин родів *Artemisia*, *Videns* та *Cichorium*, що містять широкий спектр біоактивних речовин, зокрема флавоноїдів. Останні демонструють значний потенціал у боротьбі з механізмами старіння, зокрема через антиоксидантні, протизапальні, антимікробні, антидіабетичні властивості тощо. Окрему увагу приділено геропротекторній ролі флавоноїдів у регулюванні молекулярних механізмів оксидативного стресу та хронічного запалення, що напряду пов'язані з процесом старіння. Висвітлено перспективи застосування біотехнологічних методів для коригування кількісного вмісту біоактивних сполук у рослинних екстрактах задля покращення фармакологічної ефективності. Огляд слугує підґрунтям для збільшення кількості досліджень у напрямі розробки геріатричних фармацевтичних композицій, що зможуть розв'язати проблеми поліпрагмазії та поліморбідності.

**Ключові слова:** старіння, поліпрагмазія, флавоноїди, активний фармацевтичний інгредієнт, екстракти з лікарських рослин, культури «волохатих» коренів, фармацевтична композиція, геріатричний профіль.

**Mykhalets Andrii, Lyzhniuk Viktoriia, Lisovyi Vadym, Bessarabov Volodymyr. Application of biotechnological plant-based pharmaceutical compositions to address polypragmasy challenges in geriatrics**

The article is devoted to the analysis of modern literary data on the pharmacological properties of flavonoids and extracts of biotechnological plant raw materials with a high content of polyphenolic compounds, as well as the prospects of their use in the treatment of age-related diseases. One of the key problems that arise in the treatment of geriatric patients is polypragmasy, that is, the simultaneous use of several drugs, which increases the risk of side effects and reduces the effectiveness of treatment. Several major biomarkers of premature aging, such as oxidative stress and chronic inflammation, are reviewed. The value of aging biomarkers such as telomere shortening, macromolecular damage, and

*DNA double-strand breaks, which can be targeted for new therapeutic strategies, is shown. An evaluation of the possibilities of using the latest pharmaceutical compositions based on plants of the genera Artemisia, Bidens, and Cichorium, common in Ukraine, containing a wide range of bioactive substances, including flavonoids, was conducted. The latter show significant potential in the fight against aging mechanisms, in particular due to antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic properties, etc. Particular attention is paid to the geroprotective role of flavonoids in the regulation of molecular mechanisms of oxidative stress and chronic inflammation, which are directly related to the aging process. The prospects of using biotechnological methods for adjusting the quantitative content of bioactive compounds in plant extracts to improve their pharmacological effectiveness are highlighted. The review serves as a basis for increasing the number of studies in the direction of the development of geriatric pharmaceutical compositions that will be able to solve the problems of polypragmasy and polymorbidity.*

**Key words:** aging, polypragmasy, flavonoids, active pharmaceutical ingredient, extracts of medicinal plants, "hairy" root cultures, pharmaceutical composition, geriatric profile.

**Вступ.** На сьогодні одним із головних викликів для глобальної системи охорони здоров'я є процес «епідеміологічного переходу». Відповідно до моделі, запропонованої А. Omran у 1971 році та неодноразово оновленої, людство зараз перебуває між етапами «відстрочених дегенеративних захворювань» та «ожиріння й гіподинамії» [1]. Перший етап характеризується зміщенням ризиків смертності від таких дегенеративних захворювань, як рак, деменція, хвороби Паркінсона та Альцгеймера, до більш літнього віку. Другий етап пов'язаний зі швидким розвитком стану ожиріння, надмірної ваги та психічних розладів, на що також впливає збільшення частки населення старшого віку [1–3]. Водночас збільшується кількість проявів передчасного старіння серед молодого населення, спричинених генетичними особливостями індивідууму, ранніми хронічними захворюваннями, постійним стресом, якістю сну та харчувальними звичками, а також забрудненням навколишнього середовища [4]. У межах концепції епідеміологічного переходу нині спостерігається тенденція до збільшення тривалості життя людини [5]. Населення Європейського Союзу демонструє чіткий зсув у бік старших вікових категорій, що вказує на демографічне старіння. За даними Євростату (Eurostat, European Statistical Office), станом на 2023 рік частка населення віком від 65 років і старше становить приблизно 19,1 % від загальної кількості населення ЄС. Ця група налічує людей вікових категорій 65–74 років, які становлять найбільшу частину – близько 50 %. Решта поділяється на категорії 75–84 років та 85 років і більше [6]. За даними ООН, очікується, що до 2050 року кожна шоста людина у світі матиме вік старше 65 років, як порівняти з кожною одинадцятою у 2019 році. Станом на 2019 рік приблизно 703 мільйони людей у світі були віком 65 років і старше, а до 2050 року очікується, що ця цифра зросте до 1,5 мільярда, що відповідатиме збільшенню частки цієї віко-

вої групи в населенні з 9 % у 2019 році до 16 % у 2050 році (як порівняти із 6 % у 1990 році) [7].

Нині однією з основних проблем для осіб літнього віку є поліморбідність і наявність низки функціональних обмежень, що потребують комплексних підходів до лікування відповідно до специфічних клінічних настанов для кожного захворювання [8; 9]. Відомо, що приблизно 90 % осіб літнього та старечого віку регулярно приймають щонайменше один рецептурний лікарський засіб, 80 % використовують два або більше рецептурних препаратів, а 36 % покладаються на п'ять і більше рецептів одночасно [5; 8]. Окрім того, такі пацієнти дедалі частіше використовують безрецептурні засоби для лікування поширених симптомів: болю, зокрема головного, слабкості, порушення травлення, діареї, запорів тощо [10]. Статистичні дані показали, що люди літнього віку щодня приймають від 2 до 6 безрецептурних лікарських засобів, серед яких найчастіше трапляються нестероїдні протизапальні та антигістамінні препарати, антациди (або блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів), проносні й заспокійливі засоби [5; 11]. Окрім цього, спостерігається значне зростання використання лікарських засобів за незатвердженими показаннями (відомі як off-label) [12]. Отже, можна стверджувати, що вищезазначені причини призводять до високої поширеності поліпрагмазії серед старшого населення й кидають виклик сучасній фармації та медицині.

З огляду на це, перспективним є створення нових фармацевтичних композицій на основі екстрактів лікарських рослин, зокрема родів *Artemisia*, *Bidens* та *Cichorium*, що містять велику кількість біомолекул із широким спектром фармакологічних властивостей [13–15]. Одночасне використання біотехнологічних методів дає змогу коригувати кількісний уміст сполук, тим самим покращуючи якість, ефективність та безпечність лікування. Застосування таких фармацевтичних композицій зможе частково вирішити питання поліпрагмазії в геріатричних пацієнтів.

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні наукові літературні дані щодо потенціалу та тенденцій використання фармацевтичних композицій на основі флавоноїдів та екстрактів з біотехнологічної рослинної сировини, багатих на поліфенольні сполуки, як ефективних засобів для лікування геріатричних пацієнтів з метою розв’язання проблеми поліпрагмазії.

**Методи дослідження.** У роботі застосовано класичний метод огляду літератури, який ґрунтувався на проведенні наукового пошуку бібліографічних та сучасних електронних джерел згідно із зазначеною тематикою. Матеріали опрацьовано в базах даних PubMed, Google Scholar, SCOPUS та ScienceDirect. Систематизовано та узагальнено проаналізовані дані.

**Результати дослідження.** Задля розв’язання проблеми поліпрагмазії серед пацієнтів літнього та старечого віку необхідно чітко розуміти не тільки біомаркери старіння, а і його передчасні ознаки [4]. Старіння є прогресувальним хронологічним процесом, який знижує регенеративний потенціал стовбурових клітин, обмежуючи здатність організму до відновлення. Вікові ускладнення знижують ефективність захисних механізмів, що реагують на пошкодження, спричинені, наприклад, вільними радикалами, особливо в мітохондріях [16]. Активні форми кисню (далі – АФК), до яких належать супероксидний радикал, пероксид водню та гідроксильний радикал, відіграють ключову роль у нормальному та патологічному метаболізмі клітин [17]. Невелика кількість АФК необхідна для підтримання функціонування таких фізіологічних процесів, як передавання клітинних сигналів, регулювання проникності мембран та захист від екзопатогенів [18; 19]. Проте тривала дія надлишкової кількості АФК зумовлює порушення балансу між системами прооксидантного та антиоксидантного захисту організму й призводить до розвитку оксидативного стресу – одного з багатьох біомаркерів старіння [19]. Відомо, що цей процес негативно впливає на сталість структури клітинних мембран, ліпідів, білків, ліпопротеїдів та нуклеїнових кислот [20]. Це, зі свого боку, спричиняє порушення обміну речовин і розвиток різних хронічних захворювань, як-от цукровий діабет, остеоартрит, атеросклероз, онко- та серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні розлади, зокрема хвороба Альцгеймера та Паркінсона [20; 21]. Установлено, що надмірне утворення гідроксильних радикалів і пероксинітриду зумовлює перекисне окислення ліпідів, що пошкоджує

клітинні мембрани та ліпопротеїди [22]. Також відбувається реструктуризація антиоксидантних білків, що призводить до втрати або зниження їх активності, що в результаті послаблює антиоксидантну здатність клітини. Відповідно, інтенсивне споживання кисню та низькі рівні антиоксидантного захисту роблять органи, як-от серце та мозок, особливо вразливими до окисного стресу, що частково пояснює високу поширеність серцево-судинних і неврологічних захворювань у літніх людей [16]. Окисний стрес відіграє ключову роль у розвитку вікових захворювань, включно з діабетом, деменцією, раком, артритом, атеросклерозом, судинними захворюваннями, ожирінням, остеопорозом та метаболічним синдромом [16; 23]. Іншими відомими біомаркерами старіння є хронічне запалення, вікова сприйнятливості до макромолекулярних пошкоджень і вкорочення теломерів [24], а також дволанцюгові розриви ДНК [25]. Отже, пошук плейотропних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) і фармацевтична розробка новітніх геріатричних лікарських засобів на їх основі є актуальним для запобігання передчасному старінню [16].

Відомо, що лікарські рослини здатні забезпечувати широкий спектр фармакологічних властивостей завдяки значному вмісту біоактивних речовин: вітамінів, каротиноїдів, поліфенолів та глікозидів тощо [26]. Такі сполуки демонструють високу протизапальну, антиоксидантну, антидіабетичну активність, а також чинять антибактеріальну, протівірусну, імуномодулювальну, антипроліферативну та протипухлинну дію [27]. Враховуючи, що старіння є гетерогенним процесом і напряму пов’язане з розвитком супутніх хронічних та нейродегенеративних захворювань, флавоноїди здатні запобігати його ранній появі або прогресуванню, забезпечуючи клітинам захист від оксидативного стресу та запалення [28]. Так, низка досліджень *in vitro* та *in vivo* продемонструвала успішне застосування флавоноїдів у лікуванні симптомів ревматоїдного артриту та хронічного запалення суглобів. Кверцетин, епігалокатехін-3-галат (EGCG), нарингенин та нарингін позитивно регулюють рівні цитокінів, що синтезуються Т-клітинами (наприклад, Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> і Th<sub>17</sub>), демонструючи як протизапальні, так і геропротекторні властивості [29]. Лютеолін сприяє синтезу колагену завдяки інгібувальній здатності щодо матриксних металопротеїназ (далі – ММП), стимулюючи активну регенерацію тканин. Кемпферол також демонструє сприятливий вплив на стан суглобів, знижуючи рівні

вільних радикалів і регулюючи активність NOD-подібного рецепторного протеїну 3 (NLRP3) та транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B, що пов'язані з механізмом запалення, за використання доз від 20 до 200 мг/кг, що було вивчено *in vivo* на щурах [30]. Вплив флавоноїдів на регулювання молекулярних шляхів клітинного сигналювання, залучених у нейрозапаленні, вивчали здебільшого на моделях первинних клітинних культур, які піддавали дефіциту молекул кисню та глюкози, що є імітуванням стану ішемічного інсульту. Дослідження з використанням тваринних моделей та клінічні випробування також надали вагомі докази позитивного впливу флавоноїдів на пригнічення механізмів запалення [28]. Для вивчення клітинних та молекулярних сигнальних шляхів, пов'язаних з інсультом, зазвичай використовують *in vitro*-модель дефіциту глюкози та кисню (OGD, Oxygen Glucose Deprivation). Інколи клітини можуть повертати до вихідного стану, відомого як OGD/R, із метою моделювання вогнищевого ішемічно-реперфузійного пошкодження, яке виникає після відновлення кровопостачання [31]. Наприклад, автори в роботі [32] з'ясували, що флавоноїд мірицетин виявляє значний протизапальний ефект в ендотеліальних клітинах мікросудин головного мозку людини (HBMEC, Human Brain Microvessel Endothelial Cells) за умов OGD/R, знижуючи рівні прозапальних цитокінів, як-от TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6. Кверцетин пригнічує запальні процеси, що опосередковуються шляхом TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B у мікрогліальних клітинах BV2 у мишей [33]. Нейропротекторну дію також продемонстрував ізокверцетин, глюкозидне похідне кверцетину, у нейронах кори головного мозку щурів при OGD/R, інгібуючи експресію генів білків TLR4 та ядерного фактора NF- $\kappa$ B, а також мРНК TNF- $\alpha$  та IL-6 [34].

Останнім часом ароматичні рослини родів *Artemisia*, *Bidens* та *Cichorium* привернули значний науковий інтерес завдяки своєму унікальному хімічному складу та низці біологічних властивостей, якими користувалися в традиційній медицині. За літературними даними, на сьогодні описано понад 500 видів полину з усього світу [26; 35], цикорію ідентифіковано до 10 представників [36], а череди – близько 230–240 [37]. Однак хімічний склад видів вищезгаданих родів вивчено лише частково. Відомо, що для рослин цих трьох родів спільними класами сполук є лактони, флавоноїди, флаволи та ізофлаволи, кумарини, фенольні кислоти й ефірні олії, терпеноїди, антоціани, а також інулін [15; 38]. Очевидно, що

міжвидовий хімічний склад може значно варіюватися. Загальним класом активних речовин для видів полину, зокрема *A. annua*, *A. abrotanum* і *A. Vulgaris*, є сесквітерпеноїдні лактони [27]. Наприклад, встановлено, що *Artemisia annua* (полин однорічний) містить сесквітерпеноїдний лактон артемизин, ефективність якого підтверджено в лікуванні малярії [39].

Щораз вищий інтерес до застосування видів *Artemisia* у фітофармакології та косметичних продуктах набуває особливого значення. На сьогодні доступні монографії про гомеопатичні препарати *A. abrotanum*, опубліковані у Французькій фармакопеї, а також у матеріалах Європейського агентства з лікарських засобів (EMA, The European Medicines Agency) [40]. У Європейській фармакопеї (ЄФ) описано траву *A. absinthium* (*Absinthii herba*), а також *A. vulgaris*. У гомеопатичній медицині препарати вищезгаданих рослин рекомендують для лікування запалення товстої кишки, розацеа, лімфаденіту, запалення слизових оболонок, тривожних станів, безсонні, запаморочення, епілептичних випадках, а також нерегулярних менструальних циклів та симптомів менопаузи [39; 41–43]. Поширені в Україні види, зокрема цикорій звичайний, або дикий (*Cichorium intybus* L.) та череда волосиста (*Bidens pilosa* L.), не внесені ні до Української фармакопеї, ні до ЄФ та жодної з фармакопей держав-членів ЄС [44]. EMA рекомендують застосовувати корені цикорію для полегшення симптомів легких розладів травлення (як-от відчуття ситості, метеоризм та уповільнене травлення) і тимчасової втрати апетиту [45].

Незважаючи на тривалі дослідження роду *Artemisia*, багато його представників досі недостатньо вивчені. Одним із таких є багаторічна трав'яниста рослина *Artemisia tilesii* Ledeb, відома як полин алеутський, широко поширена в північних регіонах Європи та Америки, і досі активно використовується в традиційній фітотерапії [26; 46].

Терапевтичне застосування лікарських рослин у вигляді екстрактів на сьогодні є перспективним і набуває більшої популярності [47; 48]. Екстракти з лікарських рослин мають низку переваг, як порівняти з обробленою чи необробленою сировиною (листя, стебла, корені тощо), завдяки вищій концентрації активних сполук, відносній безпеці, ефективності, покращеній біодоступності, простоті використання та економічній доцільності. До того ж екстракти є більш стабільними і так само можуть бути стандартизовані [49]. Процес екстракції з використанням потрібного екстрагенту дає змогу не тільки отримати високі

концентрації цільових біоактивних молекул, а й виключити небажані компоненти, ще більше підвищуючи безпеку та фармакологічну ефективність кінцевого продукту [50]. Наприклад, установлено, що екстракти *A. tylesii* виявляють антимікробні, протиревматичні та протипухлинні властивості [45], екстракти *C. intybus* демонструють протизапальну, антидіабетичну, антигіперурикемічну, антибактеріальну та протипротозойну дію [51; 52]. Екстракти *B. pilosa* також виявляють вищезгадані властивості [14; 53].

Незважаючи на те що *A. tylesii* L., *C. intybus* L. та *B. pilosa* L. широко застосовують у традиційній медицині, фармакологічний потенціал їхніх біоактивних речовин вивчено недостатньо. Природні джерела часто не забезпечують необхідної кількості сировини для проведення поглиблених досліджень цільових сполук. Отже, важливо підвищити біосинтез вторинних метаболітів, як-от поліфеноли (переважно флавоноїди), які, імовірно, відповідають за фармакологічні властивості екстрактів вищезгаданих рослин-кандидатів [15; 26; 46; 54].

На сьогодні розвиток біотехнологічних методів, зокрема генної та клітинної інженерії, дає змогу значно підвищити вміст цільових біомолекул. Це дає змогу не тільки ефективно контролювати синтез необхідних речовин, а й глибоко вивчати регуляцію біосинтетичних шляхів перспективних для фармації сполук [55]. Підходи до генетичної трансформації з використанням бактерій *Agrobacterium rhizogenes* є перспективним та одним із найдієвіших методів індукції рослинних культур [56]. Наприклад, для отримання трансгенних культур «волохатих» або «бородатих» коренів цільову рослину піддають впливу клітин певного штаму *Agrobacterium rhizogenes*, що містять гени *rol*, інтегруючи останні в геном рослини. Гени *rol* (*rol A*, *rol B*, *rol C*), відомі своїми властивостями стимуляторів вторинного метаболізму рослин, разом із впливом фітопатогенних бактерій можуть змінювати різні параметри росту рослин, як-от збільшення ваги, накопичення вторинних метаболітів, активність ферментів тощо [57; 58]. Очевидно, що після тривалого культивування значний інтерес викликає дослідження змін, що відбуваються внаслідок трансформації, опосередкованої бактеріями *Agrobacterium*, та інтеграції чужорідних генів у геном рослин. Одержана таким методом культура тканини характеризується підвищеним ростом і легкістю культивування в промислових масштабах, а також збільшеним синтезом певних сполук [58].

На сьогодні опубліковано невелику кількість наукових робіт, присвячених отриманню та вивченню екстрактів з трансгенних культур «волохатих» коренів із застосуванням *A. rhizogenes*. У роботі [50] встановлено підвищену активність ферментів системи антиоксидантного захисту рослин каталази та супероксиддисмутази (СОД), а також збільшення загального вмісту флавоноїдів в екстрактах «волохатих» коренів *A. tylesii* після трансформації з використанням *A. rhizogenes* (штам А4 з геном інтерферону людини *ifn- $\alpha$ 2b*). Спостерігається значна варіабельність активності каталази та супероксиддисмутази серед різних ліній «бородатих» коренів, причому активність каталази підвищується в 4,4 раза, а СОД – удвічі, як порівняти з контрольними рослинами. Також виявлено суттєве збільшення загального вмісту флавоноїдів (у 4,6 раза) та рівня антиоксидантної активності в деяких зразках трансгенних коренів, що демонструє пролонгований вплив генетичної трансформації на клітини видів лікарських рослин, включно з проскурняком лікарським (*Althaea officinalis*) та двома видами полину (*Artemisia vulgaris*, *Artemisia tylesii*) [57]. В іншому дослідженні [59] трансформація коренів *Crotalaria ochroleuca* за допомогою *Agrobacterium rhizogenes* призвела до утворення «волохатих» коренів, багатих на флавоноїди апігенін-6,8-С-диглюкозид та лютеолін-6-С-глюкозид. Ці трансформовані корені продемонстрували протигельмінтні властивості, зокрема значну ефективність у боротьбі з нематодами, а також личинками комах, що може свідчити про потенціал для захисту сільськогосподарських культур. Вибір штаму агробактерій відіграє надважливу роль в отриманні необхідної кількості вторинних метаболітів. У роботі [60] автори стверджують, що штами А4 і 2659 *A. rhizogenes* є найбільш придатними для індукції культур «бородатих» коренів *A. annua*. Культура, отримана зі штаму А4, містила більше фенолів, флавоноїдів і стеринів, тоді як «волохаті» корені зі штаму 2659 демонстрували більшу кількість ефірних олій. Дослідження Matvieieva та ін. [15] показало, що етанольний екстракт з «волохатих» коренів *C. intybus* має значно вищий вміст флавоноїдів, як порівняти з водним екстрактом, та демонструє високу антиоксидантну й протизапальну активність. Ідентифіковано 33 поліфеноли, включно з рутином, апігеніном, кемпферолом і кверцетинном, що вказує на потенціал цих екстрактів як основи для створення фармацевтичних композицій, спрямованих на лікування захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом та

запаленням, а також COVID-19 [15; 61]. В іншій роботі [54] автори встановили, що культура «волохатих» коренів *B. pilosa* різних ліній по-різному реагують на короткочасний температурний стрес: лише одна з ліній зберігала здатність до росту при 36 °C, а підвищення температури призводило до збільшення вмісту флавоноїдів та підсилення антиоксидантної активності. Зниження температури, навпаки, не впливало на антиоксидантну активність кореневих екстрактів. Nanafy та ін. [62] встановили, що генетична трансформація цикорію за допомогою *A. rhizogenes* є ефективною, особливо для *C. intybus*. Трансгенні волохаті корені цих рослин демонстрували вищі темпи росту та більшу кількість накопиченого інуліну, як порівняти з нетрансгенними коренями, що робить їх

перспективними для подальшого використання в молекулярній біотехнології та фармації.

**Висновки.** Аналіз літературних даних свідчить про актуальність досліджень здатності флавоноїдів до пригнічення механізмів процесу передчасного старіння та доводить перспективи використання у фармацевтиці багатих на ці сполуки екстрактів з біотехнологічної рослинної сировини для розв'язання проблем поліморбідності та поліпрагмазії. Застосування сучасних методів біотехнології сприятиме отриманню екстрактів із необхідною кількістю цільових сполук. Очікується, що кількість досліджень у напрямі розробки новітніх геріатричних фармацевтичних композицій із широким спектром фармакологічної дії суттєво збільшуватиметься.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mercer A.J. Updating the epidemiological transition model. *Epidemiology and Infection*. 2018. № 146(6). P. 680–687. doi:10.1017/S0950268818000572
2. Omran A.R. The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Memorial Fund quarterly*. 1971. № 49(4). P. 509–538. doi:10.2307/3349375
3. McCallum J., Mathers C. Compression of morbidity. *International Encyclopedia of Public Health*. 2017. P. 134–141. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00088-6
4. Kassis A., Fichot M.C., Horcajada M.N., Horstman A.M.H., Duncan P., Bergonzelli G., Preitner N., Zimmermann D., Bosco N., Vidal K., Donato-Capel L. Nutritional and lifestyle management of the aging journey: A narrative review. *Front Nutr*. 2023. № 9. P. 1087505. doi:10.3389/fnut.2022.1087505
5. Salave S., Patel P., Desai N., Rana D., Benival D., Khunt D., Thanawuth K., Prajapati B. G., Sriamornsak P. Recent advances in dosage form design for the elderly: a review. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023. № 20(11). P. 1553–1571. doi:10.1080/17425247.2023.2286368
6. Eurostat. Ageing Europe – statistics on population developments. *Eurostat – Statistics Explained*. 2024. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing\\_Europe\\_-\\_statistics\\_on\\_population\\_developments](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments)
7. The United Nations. World Population Ageing 2019: Highlights – the United Nations. Department of Economic and Social Affairs. *Population Division*. 2019. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
8. Aggarwal P., Woolford S.J., & Patel H.P. Multi-Morbidity and Polypharmacy in Older People: Challenges and Opportunities for Clinical Practice. *Geriatrics*. 2020. № 5(4). P. 85. doi:10.3390/geriatrics5040085
9. Bezrukov V., Kuprash L., Kuprash O., Gudarenko S. Effectiveness and safety of pharmacotherapy in elderly patients. Short Review. *Ageing and Longevity*. 2023. № 4(1). P. 16–21. doi:10.47855/jal9020-2023-1-3
10. Apaydin K.Ç. Managing Polypharmacy and Deprescribing in Elderly. *Primary Health Care*. 2022. doi:10.5772/intechopen.99637
11. Karłowicz-Bodalska K., Sauer N., Jonderko L., Wiela-Hojeńska A. Over the Counter Pain Medications Used by Adults: A Need for Pharmacist Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2023. № 20(5). P. 4505. doi:10.3390/ijerph20054505
12. Хайтович М.В. Поліфармація: визначення, ризику, менеджмент. *Oral and General Health*. 2022. № 2(3). P. 7–12. doi:10.22141/ogh.2.3.2021.240720
13. Ekiert H., Klimek-Szczykutowicz M., Rzepiela A., Klin P., Szopa A. *Artemisia* Species with High Biological Values as a Potential Source of Medicinal and Cosmetic Raw Materials. *Molecules*. 2022. № 27(19). P. 6427. doi:10.3390/molecules27196427
14. Idris O.A., Kerebba N., Horn S., Maboeta M.S., Pieters R. Phytochemical-Based Evidence of the Health Benefits of *Bidens Pilosa* Extracts and Cytotoxicity. *Chemistry Africa*. 2023. № 6. P. 1767–1788. doi:10.1007/s42250-023-00626-2
15. Matvieieva N., Bessarabov V., Khainakova O., Duplij V., Bohdanovych T., Ratushnyak Y., Kuzmina G., Lisovyi V., Zderko N., Kobylinska N. *Cichorium intybus* L. "hairy" roots as a rich source of antioxidants and anti-inflammatory compounds. *Heliyon*. 2023. № 9(3). P. e14516. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14516
16. Ho T.J., Goswami D., Kuo W.W., Kuo C.H., Yen S.C., Lin P.Y., Lin S.Z., Hsieh D.J., Shibu M.A., Huang C.Y. *Artemisia argyi* exhibits anti-aging effects through decreasing the senescence in aging stem cells. *Ageing*. 2022. № 14(15). P. 6187–6201. doi:10.18632/aging.204210
17. Rauf A., Khalil A.A., Awadallah S., Khan S.A., Abu-Izneid T., Kamran M., Hemeg H.A., Mubarak M.S., Khalid A., Wilairatana P. Reactive oxygen species in biological systems: Pathways, associated diseases, and potential inhibitors-A review. *Food science & nutrition*. 2023. № 12(2). P. 675–693. doi:10.1002/fsn3.3784

18. Lee J., Song C.H. Effect of Reactive Oxygen Species on the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria during Intracellular Pathogen Infection of Mammalian Cells. *Antioxidants*. 2021. № 10(6). P. 872. doi:10.3390/antiox10060872
19. Maurya P.K. Animal Biotechnology as a tool to understand and fight aging. *Animal Biotechnology*. 2020. № 12. P. 235–250. doi:10.1016/b978-0-12-811710-1.00010-0
20. Maldonado E., Morales-Pison S., Urbina F., Solari A. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2023. № 12(3). P. 651. doi:10.3390/antiox12030651
21. Yang J., Luo J., Tian X., Zhao Y., Li Y., Wu X. Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants*. 2024. № 13(4). P. 394. doi:10.3390/antiox13040394
22. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. № 2017. P. 8416763. doi:10.1155/2017/8416763
23. Liu Z., Zhou T., Ziegler A. C., Dimitrion P., Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. P. 2525967. doi:10.1155/2017/2525967
24. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*. № 20. P. 299–309. doi:10.1038/s41576-019-0099-1
25. Li X., Li C., Zhang W., Wang Y., Qian P., Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal transduction and targeted therapy*. № 8(1). P. 239. doi:10.1038/s41392-023-01502-8
26. Лижнюк В.В., Пащенко І.О., Страшний В.В., Бессарабов В.І., Гой А.М., Кузьміна Г.І., Лісовий В.М., Матвеева Н.А. Дослідження впливу екстракту з «волохатих» коренів *Artemisia tilesii* на процес утворення супероксидних радикалів у системі автоокиснення адреналіну. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 3. P. 42–49. doi:10.11603/2312-0967.2023.3.14167
27. Michalak M. Plant-derived antioxidants: Significance in skin health and the ageing process. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23(2). P. 585. doi:10.3390/ijms23020585
28. Martínez-Coria H., Arrieta-Cruz I., Gutiérrez-Juárez R., López-Valdés H.E. Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids in Common Neurological Disorders Associated with Aging. *International journal of molecular sciences*. 2023. № 2(5). P. 4297. doi:10.3390/ijms24054297
29. Miao Z., Zhao Y., Chen M., He C. Using flavonoids as a therapeutic intervention against rheumatoid arthritis: The known and unknown. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*. 2022. № 3. P. 100014. doi:10.1016/j.prmcm.2021.100014
30. Wahnou H., Limami Y., Oudghiri M. Flavonoids and flavonoid-based nanoparticles for osteoarthritis and rheumatoid arthritis management. *BioChem*. 2024. № 4(1). P. 38–61. doi:10.3390/biochem4010003
31. Holloway P.M., Gavins F.N. Modeling Ischemic Stroke In Vitro: Status Quo and Future Perspectives. *Stroke*. 2016. № 47(2). P. 561–569. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011932
32. Zhang S., Hu X., Guo S., Shi L., He Q., Zhang P., Yu S., Zhao R. Myricetin ameliorated ischemia/reperfusion-induced brain endothelial permeability by improvement of eNOS uncoupling and activation eNOS/NO. *Journal of pharmacological sciences*. 2019. № 140(1). P. 62–72. doi:10.1016/j.jphs.2019.04.009
33. Le K., Song Z., Deng J., Peng X., Zhang J., Wang L., Zhou L., Bi H., Liao Z., Feng Z. Quercetin alleviates neonatal hypoxic-ischemic brain injury by inhibiting microglia-derived oxidative stress and TLR4-mediated inflammation. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society*. 2020. № 69(12). P. 1201–1213. doi:10.1007/s00011-020-01402-5
34. Wang C.P., Li J.L., Zhang L.Z., Zhang X.C., Yu S., Liang X.M., Ding F., Wang Z.W. Isoquercetin protects cortical neurons from oxygen-glucose deprivation-reperfusion induced injury via suppression of TLR4-NF-κB signal pathway. *Neurochemistry international*. 2013. № 63(8). P. 741–749. doi:10.1016/j.neuint.2013.09.018
35. Bisht D., Kumar D., Kumar D., Dua K., Chellappan D. K. Phytochemistry and pharmacological activity of the genus *artemisia*. *Archives of pharmacal research*. 2021. № 44 (5). P. 439–474. doi:10.1007/s12272-021-01328-4
36. El-Taher A.M., Elzilal H.A., Abd El-Raouf H.S., Mady E., Alshallash K.S., Alnefaie R.M., Mahdy E.M. B., Ragab O.G., Emam E.A., Alaraidh I.A., Randhir T.O., Ibrahim M.F.M. Characterization of Some *Cichorium* Taxa Grown under Mediterranean Climate Using Morphological Traits and Molecular Markers. *Plants*. 2023. № 12(2). P. 388. doi:10.3390/plants12020388
37. Cai F.-J., Wang L., Zhao W., Tian J.-L., Kong D.-G., Liu Q., Sun X.-H., Zhou H.-L. Phytochemical and chemotaxonomic investigations on the whole herbs of *Bidens procera* L.C.Xu ex X.W. Zheng. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2022. № 101. P. 104395. doi:10.1016/j.bse.2022.104395
38. Mashini P., Chihomvu P., Pillay M., Takaidza S. Phytochemical analysis and anti-mycobacterium activity of *Bidens pilosa* crude extracts. *Journal of Biotech Research*. 2023. № 2023(15). P. 116–137.
39. Ekiert H., Klimek-Szczykutowicz M., Rzepiela A., Klin P., Szopa A. *Artemisia* Species with High Biological Values as a Potential Source of Medicinal and Cosmetic Raw Materials. *Molecules*. 2022. № 27(19). P. 6427. doi:10.3390/molecules27196427
40. European Medicines Agency Committee for Veterinary Medicinal Products. *Artemisia abrotanum* Summary Report. *European Medicines Agency: Amsterdam, Netherlands*. 1999.
41. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. *Farmakopea Polska XI Tom II. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne: Warszawa, Poland*. 2017.
42. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. *European Pharmacopoeia 10.0. Council of Europe: Strasbourg, France*. 2021.

43. Française Pharmacopée. Pharmacopée Française, 11th ed. *Noculak, A., Ed.; Georg Olms: Hildesheim, Germany; New York, NY, USA.* 2020. № 37.
44. Street R.A., Sidana J., Prinsloo G. *Cichorium intybus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* 2013. № 2013. P. 579319. doi:10.1155/2013/579319
45. *Cichorii intybi radix* – herbal medicinal product. *European Medicines Agency (EMA).* 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cichorii-intybi-radix>
46. Matvieieva N. A., Shakhovskiy A. M., Belokurova V. B., Drobot K. O. *Artemisia tilesii* Ledeb hairy roots establishment using *Agrobacterium rhizogenes*-mediated transformation. *Preparative biochemistry & biotechnology.* 2016. № 46(4). P. 342–345. doi:10.1080/10826068.2015.1031393
47. Plaskova A., Mlcek J. New insights of the application of water or ethanol-water plant extract rich in active compounds in food. *Frontiers in nutrition.* 2023. № 10. P. 1118761. doi:10.3389/fnut.2023.1118761
48. Godlewska K., Ronga D., Michalak I. Plant extracts – importance in sustainable agriculture. *Italian Journal of Agronomy.* 2021. № 16(2). doi:10.4081/ija.2021.1851
49. Баула О.П., Деркач Т.М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис.* 2017. № (2). P. 79–86. doi:10.11603/2312-0967.2017.2.7816
50. Kowalczewski PŁ, Zembruska J. Advances in Biological Activities and Application of Plant Extracts. *Applied Sciences.* 2023. № 13(16). P. 9324. doi:10.3390/app13169324
51. Migliorini A.A., Piroski C.S., Daniel T.G., Cruz T.M., Escher G.B., Vieira do Carmo M.A., Azevedo L., Marques M.B., Granato D., Rosso N.D. Red Chicory (*Cichorium intybus*) Extract Rich in Anthocyanins: Chemical Stability, Antioxidant Activity, and Antiproliferative Activity In Vitro. *Journal of food science.* 2019. № 84(5). P. 990–1001. doi:10.1111/1750-3841.14506
52. Chandra K., Jain V., Jabin A., Dwivedi S., Joshi S., Ahmad S., Jain S. K. Effect of *Cichorium intybus* seeds supplementation on the markers of glycemic control, oxidative stress, inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind placebo study. *Phytotherapy research : PTR.* 2020. № 34(7). P. 1609–1618. doi:10.1002/ptr.6624
53. Rodríguez-Mesa X.M., Contreras Bolaños L.A., Mejía A., Pombo L.M., Modesti Costa G., Santander González S.P. Immunomodulatory Properties of Natural Extracts and Compounds Derived from *Bidens pilosa* L.: Literature Review. *Pharmaceutics.* 2023. № 15(5). P. 1491. doi:10.3390/pharmaceutics15051491
54. Matvieieva N.A., Duplij V.P., Ratushnyak Ya.I. The effect of the temperature stress on the growth and content of bioactive compounds in the «hairy» roots *bidens pilosa* L. *Fiziologia Rastenij i Genetika.* 2023. № 55(5). P. 417–425. doi:10.15407/frg2023.05.417
55. Santos-Beneit F. What is the role of microbial biotechnology and genetic engineering in medicine? *MicrobiologyOpen.* 2024. № 13(2). P. e1406. doi:10.1002/mbo3.1406
56. Ying W., Wen G., Xu W., Liu H., Ding W., Zheng L., He Y., Yuan H., Yan D., Cui F., Huang J., Zheng B., Wang X. *Agrobacterium rhizogenes*: paving the road to research and breeding for woody plants. *Frontiers in plant science.* 2023. № 14. P. 1196561. doi:10.3389/fpls.2023.1196561
57. Bohdanovych T., Shakhovskiy A., Duplij V., Ratushnyak Y., Kuchuk M., Poyedinok N., Matvieieva N. Effects of the genetic transformation on the antioxidant activity of *Althaea officinalis* L., *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia tilesii* Ledeb. «hairy» roots. *Cytology and Genetics.* 2021. № 55(6). P. 531–539. doi:10.3103/S0095452721060037
58. Gantait S., Mukherjee E. Hairy root culture technology: applications, constraints and prospect. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021. № 105. P. 35–53. doi:10.1007/s00253-020-11017-9
59. Blank D., Demuner A., Carvalho J., Firmino M., Figueiredo T., Souza G., Zocolo G., Guedes J., Faria D., Vieira L., Soares J., Fortini E., Santos M., Otoni W. *Agrobacterium rhizogenes*-mediated transformation of *Crotalaria ochroleuca*: Production of flavonoids from hairy roots. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 2023. № 34(12). P. 1898-1908. doi:10.21577/0103-5053.20230083
60. Mottaki Z., Rezayian M., Niknam V., Ebrahimzadeh H., Mirmasoumi M. Using hairy roots for production of secondary metabolites in *Artemisia*. *Plant Biotechnol Rep.* 2019. № 13. P. 263–271. doi:10.1007/s11816-019-00534-3
61. Janda K., Gutowska I., Geszke-Moritz M., Jakubczyk K. The Common Chicory (*Cichorium intybus* L.) as a Source of Extracts with Health-Promoting Properties-A Review. *Molecules.* 2021. № 26(6). P. 1814. doi:10.3390/molecules26061814
62. Hanafy M.S., Asker M.S., El-Shabrawi H., Matter M.A. *Agrobacterium Rhizogenes*-mediated genetic transformation in *Cichorium* spp.: Hairy root production, inulin and total phenolic compounds analysis. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology.* 2018. № 93(6). P. 605–613. doi:10.1080/14620316.2017.1420429

## REFERENCES

- Mercer A. J. (2018). Updating the epidemiological transition model. *Epidemiology and Infection*, 146(6), 680–687. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000572>
- Omran, A. R. (1971). The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 49(4), 509. <https://doi.org/10.2307/3349375>
- McCallum, J., & Mathers, C. (2017). Compression of morbidity. *International Encyclopedia of Public Health*, 134–141. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803678-5.00088-6>
- Kassis, A., Fichot, M. C., Horcajada, M. N., Horstman, A. M. H., Duncan, P., Bergonzelli, G., Preitner, N., Zimmermann, D., Bosco, N., Vidal, K., & Donato-Capel, L. (2023). Nutritional and lifestyle management of the aging journey: A narrative review. *Frontiers in nutrition*, 9, 1087505. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1087505>



5. Salave, S., Patel, P., Desai, N., Rana, D., Benival, D., Khunt, D., Thanawuth, K., Prajapati, B. G., & Sriamornsak, P. (2023). Recent advances in dosage form design for the elderly: a review. *Expert opinion on drug delivery*, 20(11), 1553–1571. <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2286368>
6. Eurostat. Ageing Europe – statistics on population developments. 2024. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing\\_Europe\\_-\\_statistics\\_on\\_population\\_developments](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments)
7. United Nations. World population ageing 2019: Highlights. 2019. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
8. Aggarwal, P., Woolford, S. J., & Patel, H. P. (2020). Multi-Morbidity and Polypharmacy in Older People: Challenges and Opportunities for Clinical Practice. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 5(4), 85. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085>
9. Bezrukov, V., Kuprash, L., Kuprash, O., & Gudarenko, S. (2023). Effectiveness and safety of pharmacotherapy in elderly patients. short review. *Ageing & Longevity*, (2023), 16–21. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2023-1-3>
10. Apaydın Kaya, Ç. (2022). Managing polypharmacy and deprescribing in elderly. *Primary Health Care*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99637>
11. Karłowicz-Bodalska, K., Sauer, N., Jonderko, L., & Wiela-Hojeńska, A. (2023). Over the Counter Pain Medications Used by Adults: A Need for Pharmacist Intervention. *International journal of environmental research and public health*, 20(5), 4505. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054505>
12. Khaitovych, M. V. (2022). Polypharmacy: definition, risks, management. *Oral and General Health*, 2(3), 7–12. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/ogh.2.3.2021.240720>
13. Ekiert, H., Klimek-Szczykutowicz, M., Rzeplia, A., Klin, P., & Szopa, A. (2022). Artemisia Species with High Biological Values as a Potential Source of Medicinal and Cosmetic Raw Materials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6427. <https://doi.org/10.3390/molecules27196427>
14. Idris, O. A., Kerebba, N., Horn, S., Maboeta, M. S., & Pieters, R. (2023). Phytochemical-based evidence of the health benefits of bidens pilosa extracts and cytotoxicity. *Chemistry Africa*, 6(4), 1767–1788. <https://doi.org/10.1007/s42250-023-00626-2>
15. Matvieieva, N., Bessarabov, V., Khainakova, O., Duplij, V., Bohdanovych, T., Ratushnyak, Y., Kuzmina, G., Lisovyi, V., Zderko, N., & Kobylinska, N. (2023). *Cichorium intybus* L. "hairy" roots as a rich source of antioxidants and anti-inflammatory compounds. *Heliyon*, 9(3), e14516. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14516>
16. Ho, T. J., Goswami, D., Kuo, W. W., Kuo, C. H., Yen, S. C., Lin, P. Y., Lin, S. Z., Hsieh, D. J., Shibu, M. A., & Huang, C. Y. (2022). *Artemisia argyi* exhibits anti-aging effects through decreasing the senescence in aging stem cells. *Ageing*, 14(15), 6187–6201. <https://doi.org/10.18632/aging.204210>
17. Rauf, A., Khalil, A. A., Awadallah, S., Khan, S. A., Abu-Izneid, T., Kamran, M., Hemeg, H. A., Mubarak, M. S., Khalid, A., & Wilairatana, P. (2023). Reactive oxygen species in biological systems: Pathways, associated diseases, and potential inhibitors-A review. *Food science & nutrition*, 12(2), 675–693. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3784>
18. Lee, J., & Song, C. H. (2021). Effect of Reactive Oxygen Species on the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria during Intracellular Pathogen Infection of Mammalian Cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 872. <https://doi.org/10.3390/antiox10060872>
19. Maurya, P. K. (2020). Animal Biotechnology as a tool to understand and fight aging. *Animal Biotechnology*, 235–250. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811710-1.00010-0>
20. Maldonado, E., Morales-Pison, S., Urbina, F., & Solari, A. (2023). Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(3), 651. <https://doi.org/10.3390/antiox12030651>
21. Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(4), 394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>
22. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
23. Liu, Z., Zhou, T., Ziegler, A. C., Dimitrion, P., & Zuo, L. (2017). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2525967. <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>
24. Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature reviews. Genetics*, 20(5), 299–309. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>
25. Li, X., Li, C., Zhang, W., Wang, Y., Qian, P., & Huang, H. (2023). Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 239. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01502-8>
26. Lyzhniuk, V. V., Pashchenko, I. O., Strashnyi, V. V., Bessarabov, V. I., Goy, A. M., Kuzmina, G. I., Lisovyi, V. M., & Matvieieva, N. A. (2023). Doslidzhennia vplyvu ekstraktu z «volokhatykh» koreniv Artemisia tilesii na protses utvorennia superoksydnykh radykaliv u systemi avtookysnennia adrenalinu. *Farmatsevtichnyi Chasopys*, (3), 42–49. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.3.14167>
27. Michalak M. (2022). Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 585. <https://doi.org/10.3390/ijms23020585>
28. Martínez-Coria, H., Arrieta-Cruz, I., Gutiérrez-Juárez, R., & López-Valdés, H. E. (2023). Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids in Common Neurological Disorders Associated with Aging. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4297. <https://doi.org/10.3390/ijms24054297>
29. Miao, Z., Zhao, Y., Chen, M., & He, C. (2022a). Using flavonoids as a therapeutic intervention against rheumatoid arthritis: The known and unknown. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 3, 100014. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100014>

30. Wahnou, H., Limami, Y., & Oudghiri, M. (2024). Flavonoids and flavonoid-based nanoparticles for osteoarthritis and rheumatoid arthritis management. *BioChem*, 4(1), 38–61. <https://doi.org/10.3390/biochem4010003>
31. Holloway, P. M., & Gavins, F. N. (2016). Modeling Ischemic Stroke In Vitro: Status Quo and Future Perspectives. *Stroke*, 47(2), 561–569. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011932>
32. Zhang, S., Hu, X., Guo, S., Shi, L., He, Q., Zhang, P., Yu, S., & Zhao, R. (2019). Myricetin ameliorated ischemia/reperfusion-induced brain endothelial permeability by improvement of eNOS uncoupling and activation eNOS/NO. *Journal of pharmacological sciences*, 140(1), 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2019.04.009>
33. Le, K., Song, Z., Deng, J., Peng, X., Zhang, J., Wang, L., Zhou, L., Bi, H., Liao, Z., & Feng, Z. (2020). Quercetin alleviates neonatal hypoxic-ischemic brain injury by inhibiting microglia-derived oxidative stress and TLR4-mediated inflammation. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 69(12), 1201–1213. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01402-5>
34. Wang, C. P., Li, J. L., Zhang, L. Z., Zhang, X. C., Yu, S., Liang, X. M., Ding, F., & Wang, Z. W. (2013). Isoquercetin protects cortical neurons from oxygen-glucose deprivation-reperfusion induced injury via suppression of TLR4-NF- $\kappa$ B signal pathway. *Neurochemistry international*, 63(8), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.09.018>
35. Bisht, D., Kumar, D., Kumar, D., Dua, K., & Chellappan, D. K. (2021). Phytochemistry and pharmacological activity of the genus artemisia. *Archives of pharmacol research*, 44(5), 439–474. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01328-4>
36. El-Taher, A. M., Elzilah, H. A., Abd El-Raouf, H. S., Mady, E., Alshallash, K. S., Alnefaie, R. M., Mahdy, E. M. B., Ragab, O. G., Emam, E. A., Alaraidh, I. A., Randhir, T. O., & Ibrahim, M. F. M. (2023). Characterization of Some Cichorium Taxa Grown under Mediterranean Climate Using Morphological Traits and Molecular Markers. *Plants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 388. <https://doi.org/10.3390/plants12020388>
37. Cai, F.-J., Wang, L., Zhao, W., Tian, J.-L., Kong, D.-G., Liu, Q., Sun, X.-H., & Zhou, H.-L. (2022). Phytochemical and chemotaxonomic investigations on the whole herbs of *bidens procera* l.c.xu ex x.w.zheng. *Biochemical Systematics and Ecology*, 101, 104395. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2022.104395>
38. Mashini, P., Chihomvu, P., Pillay, M., Takaidza, S. (2023). Phytochemical analysis and anti-mycobacterium activity of *Bidens pilosa* crude extracts. *Journal of Biotech Research*, 2023(15), 116-137. [https://www.researchgate.net/publication/374004000\\_Phytochemical\\_analysis\\_and\\_anti-mycobacterium\\_activity\\_of\\_Bidens\\_pilosa\\_crude\\_extract](https://www.researchgate.net/publication/374004000_Phytochemical_analysis_and_anti-mycobacterium_activity_of_Bidens_pilosa_crude_extract)
39. Ekiert, H., Klimek-Szczykutowicz, M., Rzeplia, A., Klin, P., & Szopa, A. (2022). *Artemisia* Species with High Biological Values as a Potential Source of Medicinal and Cosmetic Raw Materials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6427. <https://doi.org/10.3390/molecules27196427>
40. European Medicines Agency Committee for Veterinary Medicinal Products. (1999). *Artemisia abrotanum* Summary Report. *European Medicines Agency: Amsterdam, Netherlands*.
41. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. (2017). *Farmakopea Polska XI Tom II. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne: Warszawa, Poland*.
42. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. (2021). *European Pharmacopoeia 10.0. Council of Europe: Strasbourg, France*.
43. Française Pharmacopée. (2020). *Pharmacopée Française, 11th ed. Noculak, A., Ed.; Georg Olms: Hildesheim, Germany; New York, NY, USA, 37*.
44. Street, R. A., Sidana, J., & Prinsloo, G. (2013). *Cichorium intybus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 579319. <https://doi.org/10.1155/2013/579319>
45. *Cichorii intybi radix* – herbal medicinal product. (2014). *European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cichorii-intybi-radix>
46. Matvieieva, N. A., Shakhovskiy, A. M., Belokurova, V. B., & Drobot, K. O. (2016). *Artemisia tilesii* Ledeb hairy roots establishment using Agrobacterium rhizogenes-mediated transformation. *Preparative biochemistry & biotechnology*, 46(4), 342–345. <https://doi.org/10.1080/10826068.2015.1031393>
47. Plaskova, A., & Mlcek, J. (2023). New insights of the application of water or ethanol-water plant extract rich in active compounds in food. *Frontiers in nutrition*, 10, 1118761. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1118761>
48. Godlewska, K., Ronga, D., & Michalak, I. (2021). Plant extracts – importance in sustainable agriculture. *Italian Journal of Agronomy*, 16(2). <https://doi.org/10.4081/ija.2021.1851>
49. Baula, O. P., & Derkach, T. M. (2017). Zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia: stan ta perspektyvy. *Farmatsevychnyi chasopys*, (2), 79–86. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7816>
50. Kowalczewski, P. Ł., & Zembrzuska, J. (2023). Advances in biological activities and application of plant extracts. *Applied Sciences*, 13(16), 9324. <https://doi.org/10.3390/app13169324>
51. Migliorini, A. A., Piroski, C. S., Daniel, T. G., Cruz, T. M., Escher, G. B., Vieira do Carmo, M. A., Azevedo, L., Marques, M. B., Granato, D., & Rosso, N. D. (2019). Red Chicory (*Cichorium intybus*) Extract Rich in Anthocyanins: Chemical Stability, Antioxidant Activity, and Antiproliferative Activity In Vitro. *Journal of food science*, 84(5), 990–1001. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14506>
52. Chandra, K., Jain, V., Jabin, A., Dwivedi, S., Joshi, S., Ahmad, S., & Jain, S. K. (2020). Effect of *Cichorium intybus* seeds supplementation on the markers of glycemic control, oxidative stress, inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind placebo study. *Phytotherapy research : PTR*, 34(7), 1609–1618. <https://doi.org/10.1002/ptr.6624>
53. Rodríguez-Mesa, X. M., Contreras Bolaños, L. A., Mejía, A., Pombo, L. M., Modesti Costa, G., & Santander González, S. P. (2023). Immunomodulatory Properties of Natural Extracts and Compounds Derived from *Bidens pilosa* L.: Literature Review. *Pharmaceutics*, 15(5), 1491. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051491>

54. Matvieieva, N. A., Ratushnyak, Y. I., Duplij, V. P., Shakhovsky, A. M., & Kuchuk, M. V. (2021). Effect of temperature stress on the *Althaea officinalis*'s "hairy" roots carrying the human interferon  $\alpha 2b$  Gene. *Cytology and Genetics*, 55(3), 207–212. <https://doi.org/10.3103/s0095452721030051>
55. Santos-Beneit F. (2024). What is the role of microbial biotechnology and genetic engineering in medicine?. *MicrobiologyOpen*, 13(2), e1406. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1406>
56. Ying, W., Wen, G., Xu, W., Liu, H., Ding, W., Zheng, L., He, Y., Yuan, H., Yan, D., Cui, F., Huang, J., Zheng, B., & Wang, X. (2023). *Agrobacterium rhizogenes*: paving the road to research and breeding for woody plants. *Frontiers in plant science*, 14, 1196561. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1196561>
57. Bohdanovych, T. A., Shakhovsky, A. M., Duplij, V. P., Ratushnyak, Ya. I., Kuchuk, M. V., Poyedinok, N. L., & Matvieieva, N. A. (2021). Effects of genetic transformation on the antioxidant activity of "hairy" roots of *Althaea officinalis* L., *artemisia vulgaris* L., and *artemisia tilesii* Ledeb. *Cytology and Genetics*, 55(6), 531–539. <https://doi.org/10.3103/s0095452721060037>
58. Gantait, S., & Mukherjee, E. (2021). Hairy root culture technology: applications, constraints and prospect. *Applied microbiology and biotechnology*, 105(1), 35–53. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11017-9>
59. Blank, D., Demuner, A., Carvalho, J., Firmino, M., Figueiredo, T., Souza, G., Zocolo, G., Guedes, J., Faria, D., Vieira, L., Soares, J., Fortini, E., Santos, M., & Otoni, W. (2023). *Agrobacterium rhizogenes*-mediated transformation of *Crotalaria ochroleuca*: Production of flavonoids from hairy roots. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20230083>
60. Mottaki, Z., Rezayian, M., Niknam, V., Ebrahimzadeh, H., & Mirmasoumi, M. (2019). Using hairy roots for production of secondary metabolites in *Artemisia*. *Plant Biotechnology Reports*, 13(3), 263–271. <https://doi.org/10.1007/s11816-019-00534-3>
61. Janda, K., Gutowska, I., Geszke-Moritz, M., & Jakubczyk, K. (2021). The Common Cichory (*Cichorium intybus* L.) as a Source of Extracts with Health-Promoting Properties-A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(6), 1814. <https://doi.org/10.3390/molecules26061814>
62. Hanafy, M. S., Asker, M. S., El-Shabrawi, H., & Matter, M. A. (2018). *agrobacterium rhizogenes*-mediated genetic transformation in *cichorium* spp.: Hairy root production, inulin and total phenolic compounds analysis. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology*, 93(6), 605–613. <https://doi.org/10.1080/14620316.2017.1420429>